Extrazelluläre, durch synaptische Aktion an corticalen Nervenzellen entstandene Potentiale — Eine Untersuchung zur Entstehung des Elektrocorticogramms

Winfried Arthur Raabe

1972

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Direktor (Vorstand): Prof. Dr. G. Peters

Extrazelluläre, durch synaptische Aktion an corticalen Nervenzellen entstandene Potentiale - Eine Untersuchung zur Entstehung des Elektrocorticogramms.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Winfried Arthur Raabe

aus

Osterode am Harz

1972

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. ten Bruggencate
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Thurau
Dekan: Prof. Dr. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 6.6.1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

An dieser Stelle möchte ich besonders Herrn Dr. H.D. Lux danken. Seine wohlwollende Beratung und großzügige Unterstützung ermöglichten mir die Durchführung der vorliegenden Arbeit. Herrn Dr. E. Neher danke ich für seine wertvollen technischen Hinweise. Herrn Priv.Doz. Dr. H.G. ten Bruggencate und Herrn Prof. Dr. Thurau danke ich für ihr Interesse an der Arbeit.

I. Elektrische Potentiale des Gehirns: Elektroencephalogramm und Elektrocorticogramm.....1
II. Problemstellung: Welche Zellen sind die Generatoren corticaler Potentiale.....3
III. Methodik.....5
Präparation.....5
Reiztechnik.....6
Ableitung und Registrierung.....7
IV. Ergebnisse.....11
Simultane intra-extrazelluläre Potentiale.....11
Methodik zur Analyse des Gradienten (A-B).....12
Das IPSP-Feldpotential.....13
Das ECG und intrazelluläre synaptische Potentiale nach Pyramidentraktreizung.....14
Das ECG und intrazelluläre synaptische Potentiale nach Reizung spezifischer thalamischer Afferenzen.....16
V. Diskussion
Das IPSP-Feldpotential von Pyramidentraktzellen.....19
Das ECG nach Pyramidentraktreizung.....22
Das ECG nach Reizung spezifischer thalamischer Afferenzen.....24
Zur Interpretation des ECG.....26
VI. Zusammenfassung.....28
Abbildungen.....29
Literaturverzeichnis.....

Verzeichnis der Abkürzungen

DC-Reiz	Reizung der Hirnoberfläche
EEG	Elektroenzephalogramm
ECG	Elektrocorticogramm
EPSP	excitatorisches postsynaptisches Potential
Gradient (A-B)	Potentialdifferenz von Elektrode A zu Elektrode B
IPSP	inhibitorisches postsynaptisches Potential
PSP	postsynaptisches Potential
PT-ECG	das ECG nach Pyramidentraktreizung
PT-Reiz(ung)	Pyramidentraktreizung
PT-Zellen	Pyramidentraktzellen
SN-wave	surface-negative wave, negative Potentialwelle an der Cortexoberfläche
VL-ECG	das ECG nach Reizung des N. ventr. lat. thalami
VL-Reiz(ung)	Reizung des N. ventr. lat. thalami

I. Elektrische Potentiale des Gehirns: Elektroencephalogramm und Elektrocorticogramm.

Nach den ersten systematischen Ableitungen und Beschreibungen von Hirnstromkurven durch Berger (1929) erlangten diese, als Elektroencephalogramm (EEG) bezeichnet, in den folgenden Jahrzehnten eine zunehmende Bedeutung für die klinische Neurologie. Die Ableitung und Auswertung eines EEGs gehört heute als diagnostisches Hilfsmittel zu jeder großen neurologischen Untersuchung. Eine besondere Bedeutung hat das EEG für die Diagnose und Klassifizierung der Epilepsien erlangt (Jung, 1953).

Im EEG werden von der Kopfhaut abgeleitete Potentialwellen aufgezeichnet. Diese resultieren aus der Tätigkeit von Nervenzellen in der Hirnrinde. Obwohl man bereits viele Untersuchungen zur Entstehung der EEG-Wellen durchgeführt hat (Literatur siehe Purpura, 1959), sind die Beziehungen zwischen potentialgenerierender Neuronentätigkeit und den im EEG erfaßten Kopfhautpotentialen noch ungeklärt (Kugler, 1965). Das EEG wird im klinischen Gebrauch deshalb empirisch interpretiert (Caspers, 1961). Da diffizile Leitfähigkeitsverhältnisse zwischen Kopfhaut und Cortexoberfläche den potentialbildenden Stromfluß von der Nervenzelle zum Skalp sehr stark beeinflussen (Tönnies, 1934), ist eine Analyse des EEGs, die direkt auf die Spannungsgeneratoren in den darunterliegenden cortikalen Schichten Bezug nimmt, erschwert. Eine Vielzahl von Untersuchungen zur Genese der Hirnpotentiale vermeidet diese Komplikation indem sie sich mit der Deutung direkt an der Cortexoberfläche abgeleiteter Potentiale, dem Elektrocorticogramm (ECG) befassen.

Durch intrazelluläre Ableitungen von corticalen Neuronen konnte bewiesen werden, daß bestimmte Beziehungen zwischen excitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Potentialen (EPSPs und IPSPs) und dem ECG bestehen. (Kandel u. Spencer, 1961; Li u. Chou, 1962; Lux u. Klee, 1962; Creutzfeldt, Fuster, Lux u. Nacimiento, 1964; Purpura

Shofer u. Musgrave, 1964; Pollen, 1964; Japer u. Stefanis, 1965). Dadurch wurde eine Hypothese von Eccles (1951) bestätigt, die eine Entstehung des ECG durch postsynaptische Aktivität an Neuronen annahm. Die Untersuchungen bezogen sich vornehmlich auf die großen Pyramidentraktzellen der fünften Rindenschicht (Betz-Zellen). Diese Zellen fallen im mikroskopischen Präparat durch die Größe ihrer Zellkörper und durch die Länge sowie Orientierung ihres Hauptdendriten (apikaler Dendrit), der sich mit ca. 1 mm Länge (Ramon-Moliner, 1961) perpendikulär zur Oberfläche von der fünften Rindenschicht bis in die zweite oder erste Rindenschicht erstreckt, auf. Man war der Meinung, daß ausschließlich diese Zellen für die Potentialentstehung verantwortlich sind und die Qualität der Potentiale durch die Art der synaptischen Aktion, excitatorische oder inhibitorische, und die Lokalisation der jeweils aktiven Synapsen, am Soma und am proximalen Dendriten oder somafern am apikalen Dendriten, bestimmt wird (Eccles, 1951; Creutzfeldt, Watanabe u. Lux, 1966). Eine negative ECG-Welle wurde auf synaptische Depolarisation (EPSPs) am distalen apikalen Dendriten zurückgeführt, eine positive Welle auf synaptische Depolarisation am Soma, eine positiv-negative Welle auf synaptische Depolarisationen am Soma, die sich elektrotonisch in den apikalen Dendriten ausbreiten, eine negativ-positive Welle auf synaptische Hyperpolarisation (IPSPs) am Soma, eventuell mit vorangehender Depolarisation am distalen apikalen Dendriten usw..

II. Problemstellung: Welche Zellen sind die Generatoren corticaler Potentiale ?

Eine direkte Beziehung zwischen recurrenten, inhibitorischen postsynaptischen Potentialen (IPSPs) an Pyramidentraktzellen (PT-Zellen) und dem gleichzeitigen ECG wurde in einer neueren Untersuchung (Humphrey, 1968) beschrieben. Anhand eines Pyramidenzellmodells, welches mittels anatomischer und elektrophysiologischer Daten entwickelt worden war, wurden extrazelluläre Potentiale von einzelnen Zellen und einer Zellpopulation berechnet, die gleichzeitig mit vorgegebenen intrazellulären IPSPs auftreten. Das Ergebnis erlaubte eine Interpretation der durch Pyramidentraktreizung im ECG ausgelösten negativen Potentialwelle, SN-wave (surface-negative wave), als das Resultat synaptischer, hyperpolarisierender Hemmung im Bereich der Zellsomata.

Damit ergab sich eine Diskrepanz zur Interpretation eines anderen ECG-Potentials, dem epicorticalen Reaktionspotential, welches nach Aktivierung spezifischer Afferenzen durch Reizung im N. ventr. lat. thalami an gleicher Stelle wie die SN-wave abgeleitet werden kann. Bei diesem Potential wurde eine negativ-positive Welle als Effekt synaptischer Hemmung am Soma von Pyramidentraktzellen angesehen (Creutzfeldt, Watanabe u. Lux, 1966).

In anatomischen und elektrophysiologischen Studien wurde gefunden, daß spezifische thalamische Afferenzen nicht nur zu PT-Zellen sondern auch zu nicht identifizierbaren Zellen gelangen (Szentagothai, 1969) und bei Reizung des N. ventr. lat. thalami an beiden Zellpopulationen gleichzeitig inhibitorische postsynaptische Potentiale (IPSPs) erzeugen (Nacimiento, Lux u. Creutzfeldt, 1964; Purpura et al., 1964). Von recurrenten corticalen Axonkollateralen von PT-Zellen, die bei Pyramidentraktreizung antidrom erregt werden, fand man, daß sie nur an den PT-Zellen der fünften Rindenschicht enden (Szentagothai, 1969) und dort recurrente IPSPs bewirken (Phillips, 1959;

Stefanis u. Jasper, 1964; Kubota, Sakata, Takahashi u. Uno, 1965). Es ist deshalb zu diskutieren, ob bei Reizung spezifischer thalamischer Afferenzen auch andere als nur PT-Zellen an dem Entstehen des epicorticalen Reaktionspotentials beteiligt sind.

Dazu wird in der vorliegenden Arbeit die Generation extrazellulärer Potentiale durch inhibitorische synaptische Aktion an PT-Zellen und nicht identifizierten Zellen untersucht. Dies geschieht durch Messungen von einzelnen Zellen und durch eine Analyse der extrazellulären Potentiale corticaler Zellpopulationen, dem intracorticalen ECG, nach Reizung des Pyramidentraktes (PT-Reizung) und des N. ventr. lat. thalami (VL-Reizung).

III. Methodik

Zur Ermittlung intrazellulärer und extrazellulärer synaptischer Potentiale von einzelnen Zellen wurden intrazelluläre und simultane intra-extrazelluläre Ableitungen von PT-Zellen und nicht identifizierten Zellen im antero-lateralen Anteil des Gyrus sigmoideus im sensomotorischen Cortex der Katze ausgeführt. Intra- und epicorticale ECG-Potentiale von der gleichen Region wurden durch einfache extrazelluläre Ableitung erhalten.

Präparation

Die Experimente wurden an 26 erwachsenen Katzen, 1,6 bis 2,6 kg schwer, durchgeführt.

Nach anfänglicher Narkose mit Pentobarbital-Na (Nembutal^{R}) 30 mg/kg i.p. wurde ein Polyvinylkatheter in die linke Cubitalvene gelegt und eine Tracheotomie ausgeführt. Der Kopf des Tieres wurde in einem stereotaktischen Rahmen entsprechen den Koordinaten von Horsley-Clarke (Reinoso-Suarez, 1961) mit Hilfe von Ohrstiften und Oberkieferklemmen fixiert. Das knöcherne Schädeldach wurde freipräpariert und so trepaniert, daß die dorsalen Anteile beider vorderen Hirnpole unter der Dura gut zugänglich lagen. Auf dem verbliebenen Knochenrand wurde mittels Zahnzement (Paladur^{R}) rund um die Trepanationsstelle ein ca. 2 cm hoher Wall gebildet, so daß nach Aufgießen von angewärmten Paraffinöl (37^{o} bis 38^{o} C) auf die freiliegende Dura ein Pool entstand, der das Gehirn vor Austrocknung und Wärmeverlust schützte. Danach wurde die Dura geschlitzt und beidseits unter Schonung des Sinus sagittalis sup. großzügig entfernt.

Die Tiere atmeten spontan. Es wurde darauf geachtet, daß die Rektaltemperatur nicht unter 37^{o} C absank. Je nach Bedarf, ca. alle 3 Std., wurde Pentobarbital in einer Dosis von 3-5 mg/kg i.v. zur Aufrechterhaltung der Anästhesie nachgegeben.

Bis auf wenige Ausnahmen war der Kreislauf sowie der Gesamtzustand der Tiere auch noch 10 bis 12 Stunden nach Beginn des Experimentes durch die ausgeführte Operation kaum beeinträchtigt und die Hirnfunktion (ECG-Kontrolle) ohne Zeichen einer Schädigung oder Reduzierung.

Reiztechnik

Es wurden folgende Reizungen angewandt, um ECG-Potentiale auszulösen:
1) Spezifische sensorische Afferenzen wurden durch eine konzentrische, bipolare Reizelektrode (Durchmesser 1 mm), die stereotaktisch von dorsal in den N. ventr. lat. thalami eingeführt worden war, gereizt. Die stereotaktische Orientierung geschah nach dem Atlas von Reinoso-Suarez (1961).
2) Pyramidentraktzellen wurden antidrom und auf recurrentem Wege orthodrom (corticale Axonkollateralen) über eine Pyramidenbahnelektrode gereizt. Dazu wurde die medulläre Pyramidenbahn nach der von Phillips (1956) angegebenen Methode transpharyngeal freipräpariert und auf diese eine kammartige, 4-polige Reizelektrode (Polabstand jeweils o,45 mm) unter Sicht aufgesetzt. Es wurden stets nur zwei der vier Pole gegeneinander geschaltet, um durch geringe Reizstärken die Streuung des Reizstromes zu begrenzen.
3) An einzelnen PT-Zellen und nicht identifizierten Zellen wurden durch Reizung der Cortexoberfläche mittels zweier im Abstand von 1 mm aufgelegten Silberballelektroden inhibitorische PSPs erzeugt.

Es wurde mit von Masse isolierten Rechteckpulsen von 0,05 msec Dauer gereizt (Reizgerät Type "D", Fa. Tönnies). Die benutzten Reizstromstärken variierten von 0,01 bis 22 mA.

Ableitung und Registrierung

Intrazelluläre Ableitungen wurden mit Glasmikroelektroden vorgenommen, Abb. 1 A. Herstellung der Elektroden: Es wurden Glasmikropipetten aus Pyrex-Glaskapillaren (1,5 mm Ø außen, 0,8 mm Ø innen) gezogen. Dabei wurde darauf geachtet, daß die Spitze unter 1 µ Ø war und der äußere Durchmesser 300 µ von der Spitze entfernt 18 µ nicht überschritt. Die Pipetten wurden gewöhnlich mit 1,5 M Kaliumcitrat mit einem 10%-igen Zusatz von 1,5 M Kaliumchlorid gefüllt (Lux, Loracher u. Neher, 1970). Ein Teil der Pipetten wurde zur Ausführung intrazellulärer, elektrophoretischer Cl^--Injektion mit 1,5 M Kaliumchlorid gefüllt. Die Widerstände solcher Elektroden lagen zwischen 15 und 45 MOhm.

Zur gleichzeitigen intra-extrazellulären Ableitung wurden Dreifachelektroden benutzt, die aus separaten, parallel zusammengeklebten Glasmikroelektroden bestanden. Eine der Elektroden war zur intrazellulären Ableitung bestimmt, die beiden anderen zur extrazellulären Ableitung, siehe Abb. 1 B, C. Herstellung der Dreifachelektroden: Es wurde erst eine Einzelelektrode, I benannt, mit einer vor dem Füllen mit Elektrolytlösung gebogenen Elektrode, A benannt, unter einem Mikroskop zusammengeklebt. Als Klebemittel diente ein Isolierlack (Q-Dope^R, Fa. Dow-Corning). Die Elektrode A war so gebogen, daß sie sich beim Kleben mit den vorderen 3 bis 4 mm vollkommen an die gerade Elektrode I anpaßte, während die Elektrodenschäfte einen Winkel von ca. 30° miteinander bildeten. Die Spitzen der Elektroden befanden sich nicht auf gleicher Höhe, sondern die der Elektrode I war der der Elektrode A um 50 bis 90 µ vorgezogen, so daß bei intrazellulärer Ableitung mit der I-Elektrode die A-Elektrode extrazelluläre Potentiale aus der unmittelbaren Umgebung der abgeleiteten Zelle registriert. Abb. 1 B zeigt eine der verwendeten fertigen Dreifachelektroden, Abb. 1 C verdeutlicht die Konstellation der einzelnen Elektroden.

Zur Vervollständigung zur Dreifachelektrode wurde den Elektroden I und A eine weitere Elektrode, B benannt, angeklebt. Diese war ebenfalls gebogen, in 10 mm Abstand von der Spitze um ca. 30^{o}. Sie wurde den beiden anderen so angefügt, daß ihr vorderes Ende in einem Abstand von 120 bis 150 µ parallel den zusammengeklebten Spitzen der Elektroden I und A war und ihre Spitze sich in der horizontalen Ebene der Spitze der Elektrode A befand, Abb. 1 B, C.

Die Elektrode B diente der "zellnahen" Elektrode A als "zellferne" Referenzelektrode in gleicher corticaler Tiefe. Dadurch war es möglich, die störende Wirkung des laminären ECG auf die extrazelluläre Ableitung zu vermeiden und eine Potentialdifferenz über eine bekannte Distanz (= Potentialgradient) aus der direkten Umgebung der mit der Elektrode I intrazellulär abgeleiteten Zelle zu messen, siehe Abb. 1 C.

Zwischen den dicht beieinander liegenden Elektroden I und A bestand eine kapazitive Kopplung. Für Rechteckpulse unter 120 mV Amplitude an einer Elektrode war die Amplitude des Kopplungsartefaktes in der anderen Elektrode kleiner als 0,5 % der Amplitude des Testpulses. Da postsynaptische Potentiale mit maximalen Amplituden von 15 mV und Frequenzen kleiner als 100/sec gemessen werden sollten, konnte die kapazitive Kopplung der Elektroden vernachlässigt werden. Wegen der räumlichen Entfernung wurde die gleiche Annahme für die Kopplung zwischen den Elektroden I und B sowie A und B gemacht (vgl. dazu Araki u. Terzuolo, 1961; Nelson u. Lux, 1971).

Zur intracorticalen, laminären Ableitung von ECG-Potentialen dienten einzelne, gerade Glasmikroelektroden, deren Widerstand durch das Abbrechen der vordersten Spitze auf 0,5 bis 1 MOhm reduziert worden war.

Es wurde darauf geachtet, daß die Elektroden stets im rechten Winkel die Cortexoberfläche penetrierten.

Die Penetrationstiefe der Elektroden wurde beim Vortrieb und beim Zurückziehen am Mikrotrieb abgelesen. Für das Erreichen der Cortexoberfläche ergaben sich Abweichungen von $\pm$ 0,1 mm.

Intra- und extrazelluläre Potentiale an den einzelnen Schenkeln der Dreifachmikroelektrode wurden mit separaten FET-Vorverstärkern (Eingangswiderstand 10^{11} Ohm, regelbare Kapazitätsneutralisation) gemessen. Die von der Elektrode I erhaltenen intrazellulären Potentiale wurden gleichspannungsmäßig registriert. Die extrazellulären Potentiale von den Elektroden A und B bzw. einzelnen Elektroden für das intracorticale ECG wurden wechselspannungsmäßig mit sehr langer Zeitkonstante (8 sec, damit annähernd gleichspannungsmäßig) abgegriffen und von den Potentialen an den Elektroden A und B die Differenz, Gradient (A-B), mit Hilfe eines Differenzverstärkers (Tektronix 2 A 61) gebildet.

Eine Brückenschaltung nach Araki und Otani (1955) ermöglichte es, mit der Elektrode I intrazellulär abzuleiten und zugleich in die Zelle Strom oder elektrophoretisch Cl^- zu injizieren. Anwendung siehe Teil IV. Ergebnisse.

Der Widerstand der Elektroden konnte während der Ableitungen im Cortex durch einen geeichten Testpuls kontrolliert werden (Lettvin, Howland u. Gesteland, 1958). Die Form des Testpulses, durch die Elektrodeneigenschaften verändert in Überschwingen oder Dämpfung, gab zugleich Aufschluß über kapazitive Verluste an den Zuleitungen von den Elektroden zu den Vorverstärkern.

Bei allen Experimenten wurde routinemäßig ein ECG der Hirnoberfläche mittels einer Silberballelektrode abgeleitet und 1000-fach mit einer Zeitkonstanten von 0,8 msec verstärkt (Verstärker Tektronix 122).

Die Ableitungen der Elektrode I, der Elektroden A und B als Differenz A minus B und das ECG der Hirnoberfläche wurden während der Versuche ständig mit einem Oszilloskop (Tektronix 502 A) kontrolliert und gegebenenfalls auf ein Magnetspeicherband aufgenommen. Zur Auswertung von Reizserien wurde Mittelwertbildung teils während der Experimente, "on-line", oder bei Abspielen der Magnetbandaufzeichnung mit einem DIDAC 800, Fa. Intertechnique, durchgeführt. Die Anzahl der gemittelten Reizfolgen lag zwischen N = 80 und N = 175. Mit Hilfe des DIDAC 800 konnten auch einzelne Mittelwerte elektronisch voneinander subtrahiert werden. Dies wurde zur Ermittlung der Gradienten(A-B) - Differenz, siehe Teil IV. Ergebnisse, gebraucht.

Eine schematische Darstellung der benutzten Versuchsanordnung gibt Abb. 2.

Die Identifizierung von Zellen als Pyramidentraktzellen erfolgte nach folgenden Kriterien (Phillips, 1956; Takahashi, 1965): regelmäßige Auslösung von Aktionspotentialen durch PT-Reizung auch bei Reizfrequenzen von 100/sec, Latenz der Aktionspotentiale kürzer als 5 msec, abrupter Anstieg des Aktionspotentials.

IV. Ergebnisse

Intrazelluläre sowie simultane intra-extrazelluläre Ableitungen konnten ohne Zeichen einer Verschlechterung der Zellfunktion bis zu einer Dauer von zwei Stunden von 18 PT-Zellen und 26 nicht identifizierten Zellen erhalten werden.

IPSPs, je nach gewähltem Reiz z.T. mit vorausgehenden EPSPs, wurden durch Pyramidentraktreizung (PT-Reiz) (Stefanis u. Jasper, 1964), Reizung des N. ventr. lat. des Thalamus (VL-Reiz) (Nacimiento et al., 1964) und in einzelnen Zellen durch Reizung der Gehirnoberfläche (DC-Reiz) (Li u. Chou, 1962) ausgelöst. Es wurde immer mit einer Frequenz von 1/sec gereizt.

Simultane intra-extrazelluläre Potentiale

Es wurden Befunde von 5 PT-Zellen und von 10 nicht identifizierten Zellen ausgewertet. Bei allen diesen Zellen wurden durch mindestens zwei der oben genannten Reizarten deutlich hyperpolarisierende IPSPs ausgelöst. Falls bei einer Zelle ein Aktionspotential, bei VL- oder DC-Reiz durch EPSPs ausgelöst, dem IPSP voranging, wurde darauf geachtet, daß die dem Aktionspotential folgende Nachhyperpolarisation (AHP = after-hyperpolarization), wenn überhaupt vorhanden, nur minimal hyperpolarisierend war.

Die extrazelluläre Potentialdifferenz Elektrode A zu Elektrode B, d.i. Gradient (A-B), wurde durch Mittelwertbildung von N Reizfolgen gebildet. Sie war während intrazellulärer IPSPs, die in nicht identifizierten Zellen durch VL- oder DC-Reiz ausgelöst wurden, von Zelle zu Zelle in Potentialform und Potentialphasen verschieden. Abb. 4 (ΔV_e(A-B)) zeigt einen solchen Gradienten (A-B).

Von allen PT-Zellen wurde während intrazellulärer IPSPs, egal ob nach PT-, VL- oder DC-Reiz, ein in etwa

gleichbleibender Typ der Potentialform und Potentialphase des Gradienten (A-B) gefunden, vgl. Abb. 3 (ΔV_e(A-B) bei PT-Reiz und bei VL-Reiz). Aus keinem der bei PT- und nicht identifizierten Zellen gefundenen Gradienten (A-B) konnte eine eindeutige Beziehung von einzelnen Potentialphasen zum gleichzeitigen intrazellulären IPSP ersehen werden, vgl. Abb. 3 und Abb. 4.

Methodik zur Analyse des Gradienten (A-B)

Um ein extrazelluläres, durch inhibitorische synaptische Aktion von einer einzelnen Zelle entstandenes Potential zu messen, wurde eine Methodik angewandt, die es gestattete, synaptische Ströme allein in der jeweils intrazellulär abgeleiteten Zelle zu verändern, während alle anderen Zellen, die ja bei PT-, Vl- und DC-Reiz mitgereizt werden, in ihrer Funktion unverändert blieben. Es wurden hyperpolarisierende Ströme oder Cl^--Ionen durch die intrazelluläre Elektrode in die abgeleiteten Zellen injiziert. Damit können IPSPs in ihrer Amplitude bis auf Null reduziert werden oder sogar in depolarisierende Potentiale umgewandelt werden (Eccles, 1964).

Es wurden Gradienten (A-B) bei originalem IPSP gemessen und anschließend bei gleichem Reiz das IPSP durch hyperpolarisierenden Strom oder Cl^--Ionen in seiner Amplitude möglichst bis auf Null reduziert und zugleich wieder der Gradient (A-B) gemessen. Durch Subtraktion des Gradienten $(A\text{-}B)_{Null\text{-}IPSP}$ von dem Gradienten $(A\text{-}B)_{original\text{-}IPSP}$ wird dann das Potential erhalten, welches der Amplitudenänderung des IPSPs durch hyperpolarisierenden Strom oder Cl^- entspricht. Wenn die abgeleitete Zelle bis zum Erreichen des Umkehrpotentials des IPSP hyperpolarisiert wird, kann das simultan mit dem IPSP in der Gradienten (A-B)-Differenz auftretende Potential als das vollständige, vom IPSP generierte extrazelluläre Feldpotential angesehen werden.

Das IPSP-Feldpotential

Die Gradienten (A-B)-Differenz zeigt, daß gleichzeitig mit dem intrazellulären IPSP bei allen Zellen, PT-Zellen und nicht identifizierten Zellen, ein charakteristisches extrazelluläres Potential auftritt, das IPSP-Feldpotential, siehe Abb. 3, 4. Dieses ist in seiner Phase positiv. Der Potentialverlauf ist einem intrazellulärem IPSP wegen der steilen Amplitudenvergrößerung und des folgenden allmählichen Amplitudenabfalls sehr ähnlich. Das Maximum der Positivität wird zu gleicher Zeit mit der maximalen Hyperpolarisation des intrazellulären IPSPs, etwa 12 bis 20 msec nach Beginn des IPSPs erreicht. Anschließend erfolgt ein kontinuierlicher Potentialabfall von 60 bis 120 msec Dauer, bis die Nullpotentiallinie etwa zugleich mit dem Ende des intrazellulären IPSPs erreicht wird, siehe Abb. 3, 4 (ΔV_e(A-B)-Differenz).

In einzelnen Fällen, wenn das intrazelluläre IPSP durch andere PSPs überlagert ist, kann die Form des IPSP-Feldpotentials leicht verändert sein. Dies trifft für das in Abb. 3 dargestellte IPSP-Feldpotential bei VL-Reiz zu. Einem intrazellulären "tertiären" EPSP (Creutzfeldt et al., 1966), welches in der intrazellulären Ableitung von der Hyperpolarisation des IPSP verdeckt ist, entspricht eine gleichzeitige, dem IPSP-Feldpotential aufgesetzte positive Potentialzacke, in Abb. 3 mit einem Pfeil gekennzeichnet.

Für antidrome IPSPs in PT-Zellen mit intrazellulären Amplituden von 4 bis 8 mV variierte die Amplitude des IPSP-Feldpotentials von 20 bis 210 µV und besaß einen Mittelwert von 92 $\pm$ 47 (S.D.) µV. Die Feldpotentialamplituden von VL- und DC-IPSPs bei PT-Zellen waren im Mittel 67 $\pm$ 25 (S.D.) µV, bei nicht identifizierten Zellen waren sie im Mittel 45 $\pm$ 34 (S.D.) µV.

Die Methode der Reduzierung der intrazellulären Amplitude des IPSPs, durch hyperpolarisierenden Strom oder Cl^--Ionen,

hatte keine Auswirkung auf die Qualität des IPSP-Feldpotentials, vgl. Abb. 3 mit Abb. 4.

Bei hyperpolarisierender Strominjektion verstellt der intrazellulär applizierte Rechteckstrompuls das Membranruhepotential mit einer von der Membranzeitkonstanten abhängigen Potentialänderung auf das neue Niveau. Dieser, vom Stromfluß über die Neuronmembran abhängigen intrazellulären Potentialänderung von etwa gleicher Amplitude wie das IPSP, entspricht extrazellulär eine Abweichung von der Nullpotentiallinie, die im Vergleich zum IPSP-Feldpotential nur minimal ist, siehe Abb. 3 Dreiecke bei ΔV_e(A-B)-Differenz.

Das ECG und intrazelluläre synaptische Potentiale nach Pyramidentraktreizung

Die Reizung des Pyramidentraktes mit Dreifach-Reizen 1/sec (jede Sekunde drei mit einer Frequenz von 180/sec aufeinanderfolgende Reize) löst im epicorticalen ECG eine negative Potentialwelle aus, die SN-wave (Humphrey, 1968), siehe Abb. 5 A, B. Das Maximum der Negativität wird 14 bis 17 msec nach dem Reiz erreicht. Anschließend folgt ein 100 bis 130 msec dauernder kontinuierlicher Potentialabfall bis zum Erreichen des Nullpotentials. Bei nur flacher Narkose des Versuchstieres folgt dem Gipfel der Negativität oft noch ein weiterer, teilweise größerer Gipfel bei 30 bis 35 msec, Abb. 5 A, B. Nach Vertiefung der Narkose durch Pentobarbital nivelliert sich dieser zweite Gipfel in den kontinuierlichen Potentialabfall zum Nullpotential. Intracorticale ECG-Ableitungen bei gleichem Reiz zeigen, daß die typische Potentialform der SN-wave, steiler Potentialanstieg und flacher Potentialabfall, in allen Schichten des Cortex vorhanden ist, Abb. 5 A links. Jedoch verändert sich die Amplitude und die Potentialphase des ECGs in der Tiefe des Cortex. In den oberflächennahen Schichten ist die Negativität noch ausgeprägter als im epicorticalen

ECG. Ein Maximum ist 0,3 bis 0,4 mm unter der Cortexoberfläche vorhanden. Von dort aus nimmt die negative Phase des ECGs mit zunehmender Tiefe ab, bis bei 0,8 bis 0,9 mm das Nullpotential erreicht wird. Noch tiefer im Cortex wird das ECG sehr stark positiv. Eine maximale positive Amplitude ist zwischen 1,2 und 1,6 mm vorhanden. Zur weißen Substanz hin verringert sich die Amplitude wieder und das Potential zeigt an der Grenze zur weißen Substanz eine positive Richtung von etwa gleicher Amplitude wie die SN-wave im epicorticalen ECG.(Kubota et al., 1965). Die laminären ECG-Potentiale und die intralaminären Potentialveränderungen des intracorticalen ECGs 16 msec nach dem Reiz veranschaulicht Abb. 5 A.

Durch Reizung des Pyramidentraktes mit Einzel- oder Dreifach-Reizen werden in allen abgeleiteten PT-Zellen IPSPs ausgelöst, siehe Abb. 5 B und Abb. 3 (PT-Reiz). Nach vorangehenden antidromen Aktionspotentialen setzt die inhibitorische Hyperpolarisation 3,8 bis 5,6 msec nach dem Reiz ein, erreicht die größte Amplitude mit 12 bis 18 msec Latenz und verringert sich dann kontinuierlich, um nach 80 bis 120 msec das Membranruhepotential wieder zu erreichen. Die IPSPs gleichen in ihrer Potentialform der SN-wave im simultanen epicorticalen ECG, Abb. 5 B. Die maximalen Amplituden werden von beiden Potentialen gleichzeitig erreicht, der folgende beständige Potentialabfall und die Rückkehr zum Ausgangspotential erfolgen simultan.

In allen abgeleiteten nicht identifizierten Zellen hatte PT-Reizung mit Einzel- oder Dreifach-Reizen keinen eindeutigen, reproduzierbaren synaptischen Effekt. Immer wenn es so erschien, als würden in diesen Zellen durch PT-Reiz intrazelluläre PSPs ausgelöst, war die typische Potentialform des epicorticalen ECGs nach PT-Reiz durch zusätzliche Potentialwellen verändert. Es konnte nicht ausgeschlossen werden, daß in diesen Fällen möglicherweise dem Pyramidentrakt benachbarte Fasern des Lemniscus medialis mitgereizt wurden (vgl. Reiztechnik).

Das ECG und intrazelluläre synaptische Reaktionen nach Reizung spezifischer thalamischer Afferenzen (VL-Reiz)

Die Reizung des N. ventr. lat. thalami (VL-Reiz) mit starken Einzelreizen 1/sec löst im epicorticalen ECG eine triphasische Potentialfolge aus, Abb. 6 A, B. Dem Reiz folgt eine primäre positive Welle mit größter Amplitude nach 5 bis 7 msec. Diese geht in eine primäre negative Welle mit einem Amplitudenmaximum bei ca. 10 msec über. Anschließend folgt eine sekundäre positive Welle mit dem Amplitudenmaximum 15 bis 25 msec nach dem Reiz. Die sekundäre positive Welle erreicht danach erst mit steilem, dann mit flachem, stetigen Potentialabfall 180 bis 240 msec nach dem Reiz das Nullpotential. Zum Teil folgt danach noch eine 30 bis 40 msec dauernde sekundäre negative Welle. In den intracorticalen ECG-Ableitungen kehrt sich der unmittelbar dem Reiz folgende, bis zum Erreichen des zweiten positiven Potentialgipfels dauernde Anteil des ECGs mit zunehmender intracorticaler Tiefe in seinen Phasen (in die entgegengesetzten) um. An der Grenze zwischen Rinde und weißer Substanz wird das Spiegelbild des Oberflächenpotentials erreicht. Der darauf folgende Anteil des ECGs, 20 bis 200 msec nach dem Reiz, im epicorticalen ECG positiv und stetig zum Nullpotential abfallend, ist intracortical in der Phase von wechselnder positiver Amplitude und durch einzelne Potentialwellen leicht deformiert. Eine zweite negative Welle ist in fast allen intracorticalen Ableitungen gleichzeitig mit der epicorticalen sekundären negativen Welle vorhanden, siehe Abb. 6 A links. Das Verhalten der Amplitude und Phase des intracorticalen ECGs 16 und 23 msec nach dem Reiz wird in Abb. 6 A rechts dargestellt. Die analysierten ECG-Potentiale, Abb. 6 A links, wurden unmittelbar nach Ableitung des in Abb. 5 A dargestellten ECGs nach PT-Reiz in gleicher Elektrodenposition registriert.

Intrazelluläre synaptische Potentialreaktionen auf VL-Einzelreize wurden bei allen abgeleiteten Zellen,

PT-Zellen und nicht identifizierten Zellen, in intracorticalen Tiefen von 0,4 bis 1,6 mm gefunden, Abb. 6 B, Abb. 7 B und Abb. 3 (VL-Reiz). Bei geringen Reizstromstärken wurden ein primäres EPSP mit größter Depolarisation von 4 bis 5 msec Reizlatenz, ein sekundäres EPSP mit ca. 14 msec Reizlatenz und ein dem sekundärem EPSP unmittelbar folgendes IPSP ausgelöst, siehe Abb. 7 A (2 nA). Das IPSP war nur schwach hyperpolarisierend. Es erreichte maximale Amplituden von ca. 3 mV 25 bis 30 msec nach dem Reiz und besaß eine Dauer von 150 bis 250 msec. Bei größeren Reizstromstärken setzte eine starke inhibitorische Hyperpolarisation unmittelbar nach dem primären EPSP, ca. 6 bis 10 msec nach dem Reiz ein, Abb. 7 A (7 nA). Ein sekundäres EPSP war dann nicht mehr zu erkennen. Das IPSP erreichte maximale Amplituden von 6 bis 14 mV mit einer Reizlatenz von 15 bis 25 msec und besaß die gleiche Gesamtdauer wie das IPSP bei geringer Reizstärke. Die beschriebene Abhängigkeit der PSP-Folge auf VL-Reiz von der Reizstromstärke bestand bei allen PT- und nicht identifizierten Zellen.

Es konnte gezeigt werden, daß das sekundäre EPSP auch bei großen Reizstromstärken vorhanden ist, jedoch dann durch den steilen Beginn der IPSP-Hyperpolarisation nicht mehr als depolarisierendes Potential zu erkennen ist. Durch starken VL-Reiz wurde in einer PT-Zelle ein primäres EPSP mit unmittelbar folgendem IPSP ausgelöst, Abb. 7 B (Kontrolle). Das Ruhemembranpotential der Zelle war -78 mV. Bei stets gleichbleibender Reizstromstärke wurde NH_4-acetat (2,5 mM/kg) intravenös infundiert. Dadurch wurde die inhibitorische Hyperpolarisation immer geringer, bis das Membranruhepotential erreicht wurde (Lux, Loracher u. Neher, 1971). Jetzt war ein dem primären EPSP folgendes sekundäres EPSP deutlich als Depolarisation zu erkennen, Abb. 7 B (NH_4 2,5 mM/kg). Das Membranruhepotential hatte sich zugleich auf -70 mV verringert. 30 Minuten nach Absetzen der NH_4-acetat-Infusion war die originale PSP-Folge auf starken VL-Reiz wiederhergestellt, Abb. 7 B (30 min. danach).

Das Membranruhepotential ist auf -80 mV hyperpolarisiert, einem primären EPSP folgt ein deutlich hyperpolarisierendes IPSP.

V. Diskussion

Das IPSP-Feldpotential von Pyramidentraktzellen

Es kann angenommen werden, daß IPSP-Feldpotentiale in typischen PT-Zellen durch Ströme von 0,5 bis 2 nA über die aktivierte, inhibitorische Membran entstehen. Diese Schätzung basiert auf Befunden von einer Verdoppelung der neuronalen Eingangsleitfähigkeit während recurrenter IPSPs und anderen charakteristischen, bioelektrischen Daten von PT-Zellen (Pollen u. Lux, 1966; Lux u. Pollen, 1966). Ein etwa gleichstarker Stromfluß über die Neuronmembran ist notwendig, um eine stetige Hyperpolarisation von 10 bis 20 mV in einem Neuron mit einem Eingangswiderstand von ca. 12 MOhm (z.B. einer langsamen PT-Zelle, Takahashi, 1965) durch intrazelluläre Strominjektion zu erzeugen. Vergleichbare Bedingungen erfüllt das in Abb. 3 gezeigte Neuron, eine PT-Zelle mit einer antidromen Latenz von 3,6 msec.

Aus dem extrazellulären, durch Differenzbildung der Gradienten (A-B) ermittelten Potential in Abb. 3 ist klar ersichtlich, daß ein hyperpolarisierender Strompuls, wenn überhaupt, nur ein minimales extrazelluläres Potential erzeugt. Hier besteht ein deutlicher Unterschied zu dem sich von der Nullpotentiallinie gut abhebenden IPSP-Feldpotential. Da,wie oben erläutert, für beide Fälle, stetige Hyperpolarisation und IPSP-Hyperpolarisation, etwa gleichstarke, transmembranale Ströme angenommen werden müssen, läßt dies auf unterschiedliche Bedingungen der jeweiligen extrazellulären Potentialgeneration schließen. Dies soll im Folgenden erklärt werden.

Appliziert man in das Zentrum eines sphärischen Soma ohne Dendriten mit einem Durchmesser von 20 bis 40 µ (Ramon-Moliner, 1961) einen Strom, so entsteht um das Soma ein radiales Potentialfeld mit konzentrischen Isopotentiallinien, da der Strom gleichmäßig nach allen Richtungen über die Somamembran abfließt. In

Abb. 8 A ist eine solche Potentialverteilung sowie das extrazelluläre Potential in Abhängigkeit der Entfernung vom Zentrum des Zellsoma dargestellt. Für eine Impedanz des extrazellulären Mediums von 220 bis 250 Ohmcm (Freygang u. Landau, 1955) ergeben sich für Ströme von 2 nA an der Membranaußenfläche Potentiale von 5 bis 20 µV.+

In Untersuchungen an spinalen Motoneuronen (Rall, 1959; Lux, 1967; Nelson u. Lux, 1970) und an PT-Zellen (Lux u. Pollen, 1966) wurde gefunden, daß am realen Neuron, bestehend aus Soma und Dendriten, ein intrasomal applizierter Strom zum Großteil nicht die Somamembran passiert, sondern in die Dendriten gelangt und über deren Membran weit verteilt abfließt. Dadurch entsteht um die Zelle herum ein (extrazelluläres) Potentialfeld, welches im Verlauf seiner Isopotentiallinien durch die Leitfähigkeit und Lage der Dendriten bestimmt wird. Ein solches Potentialfeld ist in Abb. 8 B für eine Modell-Pyramidenzelle bestehend aus Soma, Axon, zwei basalen und einem apikalen Dendriten schematisch dargestellt. Wie aus den Befunden von Lux und Pollen (1966) hervorgeht, fließt nur etwa 1/10 eines intrazellulär injizierten Stromes über die Somamembran nach extrazellulär. Für einen Strom von 2 nA ergeben sich unter diesen Bedingungen extrazelluläre Potentiale von 2 µV in unmittelbarer Somanähe, vgl. Abb. 3 (ΔV_e (A-B) Differenz).

Ein IPSP erzeugender Strom fließt über die inhibitorischen, subsynaptischen Membranbezirke von extrazellulär nach intrazellulär (Lux, 1971). Von dem inhibitorischen, subsynaptischen Membranbezirk entsteht eine extrazelluläre

---

+ Formel zur Potentialberechnung (Tasaki, Polley u. Orrego, 1954; Rall, 1962):

$$V(r) = \int_{\infty}^{r} \frac{I_a \, R_e}{4 \pi r^2} \, dr$$

V(r)	extrazelluläres Potential
r	Radius
I_a	applizierter Strom
R_e	Widerstand des extrazellulären Mediums

Potentialverteilung, die mit Ausnahme der von den aktiven inhibitorischen Synapsen weit entfernten Membranbereichen als annähernd radial anzunehmen ist.(vgl. Rall, 1962). Eine entsprechende, extrazelluläre Potentialverteilung ist in Abb. 8 C für aktive, inhibitorische Synapsen am Soma einer PT-Zelle veranschaulicht. In geringer Entfernung von der Somamembran entstehen unter diesen Bedingungen wegen der unmittelbaren Nähe der Synapsen als Stromgeneratoren bei Strömen von 2 nA extrazelluläre Potentiale von 80 µV.

Berücksichtigt man die Amplituden der gemessenen IPSP-Feldpotentiale, ca. 90 µV, und den Abstand von der Zelle, in dem die Feldpotentiale gemessen wurden, Abstand der intrazellulären Elektrode I zu der zellnahen extrazellulären Elektrode A 50 bis 90 µ, so ist daraus ersichtlich, daß bei allen Neuronen von Zellbezirken mit aktiver synaptischer Inhibition abgeleitet wurde. Wird, wie allgemein üblich, angenommen, daß die intrazelluläre Elektrode sich stets im Soma der abgeleiteten Zelle befindet, muß bei IPSPs nach PT-, V1- und DC-Reiz die synaptische Inhibition am Soma der Zellen stattfinden. Da sogar wesentlich größere IPSP-Feldpotentiale gemessen wurden, bis 210 µV, als sie für einen synaptischen Strom von 2 nA kalkuliert werden können, ca. 80 µV, ist bei realen Neuronen mit inhibitorischen, synaptischen Strömen von ca. 5 nA zu rechnen.

Auf Grund gleichartiger Befunde für IPSP-Feldpotentiale von PT-Zellen und nicht identifizierten Zellen ist zu vermuten, daß auch bei nicht identifizierten Zellen synaptische Inhibition im Bereich des Zellsoma vorliegt.

Die experimentellen Messungen von IPSP-Feldpotentialen von PT-Zellen stimmen qualitativ mit den IPSP-Feldpotentialen überein, die von Humphrey (1968) für eine Modellpyramidenzelle berechnet wurden. Die anatomische Charakteristik mit Somagröße, Axon, vier basalen Dendriten und einem sehr langen apikalen Dendriten, die biophysi-

kalischen Membraneigenschaften und die Organisation der synaptischen Hemmung am Soma der Zelle werden dadurch bestätigt.

Von den Pyramidenzellen des Hippocampus, Zellen des Archicortex, wurde eine gleichartige Organisation der synaptischen Hemmung gefunden (Andersen, Eccles u. Løyning, 1964).

Das ECG nach Pyramidentraktreizung

Aus intrazellulären Studien corticaler Zellen ist bekannt, daß PT-Reizung mit Dreifach-Reizen fast ausnahmslos an PT-Zellen einen Effekt hat und dort recurrente IPSPs, z.T. ohne vorhergehende Aktionspotentiale, erzeugt (Jasper u. Stefanis, 1965; Pollen u. Ajmone-Marsan, 1965). Da anhand des IPSP-Feldpotentials gezeigt werden konnte, daß durch synaptische Hemmung von PT-Zellen extrazelluläre Potentiale entstehen, ist diese synaptische Aktion als Generator des PT-ECGs anzusehen. Bei Berücksichtigung der intrazellulären, passiven, elektrotonischen Ausbreitung von IPSPs in die Dendriten und dadurch bewirkter extrazellulärer Potentialnegativität der peripheren Dendritenoberfläche, kann das intra- und epicorticale PT-ECG durch inhibitorische synaptische Aktion am Zellsoma von PT-Zellen erklärt werden. Mit Hilfe einer Analyse des laminären ECGs zum Zeitpunkt der maximalen intrazellulären IPSP-Hyperpolarisation läßt sich dies zeigen, Abb. 5.

In der Tiefe des Cortex, im Niveau der PT-Zellsomata bei ca. 1,4 mm, wo die aktive synaptische Inhibition stattfindet, gleicht das PT-ECG den gemessenen IPSP-Feldpotentialen in Potentialform, Potentialdauer und Phase, Abb. 5 A . Im Vergleich mit anderen laminären ECG-Potentialen ist die positive Amplitude dort auch am größten. Durch die palisadenartige Ausrichtung der PT-Zellen bedingt, sind die corticalen Schichten, welche die distalen

Anteile des apikalen und nicht laminär orientierter Dendriten enthalten, die aus physikalischen Gründen notwendige Senke (Negativität) des elektrischen Feldes zur synaptisch entstandenen Feldquelle (Positivität) im Somaniveau der Zellen. Die positive Amplitude der laminären ECG-Potentiale nimmt deshalb vom Somaniveau, Schicht V, ausgehend in Richtung Cortexoberfläche und Richtung weißer Substanz, kontinuierlich ab. In den oberflächennahen Schichten des Cortex ist das PT-ECG sogar negativ. Diese Negativität wird bei üblicher ECG-Ableitungstechnik durch einen extrazellulären "sekundären" Strom verursacht. Dieser resultiert aus der Funktion der apikalen Dendriten als besonders gute Kernleiter aufgrund ihrer hohen Membranimpedanz Wegen der guten extrazellulären Leitfähigkeit beeinflußt der "sekundäre" Strom die ECG-Referenzelektrode, selbst wenn diese in weiter Entfernung von der ECG-Ableitelektrode, z.B. am stereotaktischen Rahmen,angebracht ist. Eine Phasenumkehr im ECG kann deshalb auch durch einen starken Einfluß der aktiven Stromquelle auf die Referenzelektrode verursacht werden.(vgl. die potential-divider theory von Rall u. Shepherd, 1968).

Diese Deutung des PT-ECGs ist in Übereinstimmung mit Berechnungen der intra- und epicortialen ECG-Potentiale während recurrenter IPSPs in einer Modellpopulation von Pyramidentraktzellen (Humphrey, 1968). Ferner reagieren Tiefen- und Oberflächen-ECG in gleicher Weise auf Änderungen von Reizparametern, z.B. bei Konditionierung einer Testantwort durch andere Reize (Humphrey, 1968; Sasaki u. Prelevič, 1969). Ebenfalls werden bei i.v. Infusion von Substanzen mit Wirkung auf das IPSP (NH_4-acetat, vgl. Abb. 7 B) gleichzeitig die Amplituden von IPSPs und der SN-wave vermindert, bzw. sie erholen sich gleichzeitig nach Absetzen der Infusion.(Raabe u. Lux, 1972).

Aus dem Vergleich elektrophysiologischer und anatomischer Daten ersieht man, daß keine anderen Stromquellen als

recurrente IPSPs an PT-Zellen notwendig sind, um das ECG nach antidromer Reizung corticaler Pyramidentraktkollateralen zu erklären. Die negative Potentialwelle im PT-ECG der Cortexoberfläche, die SN-wave,wird durch IPSPs im Somabereich von PT-Zellen verursacht.

Das ECG nach Reizung spezifischer thalamischer Afferenzen

Das laminäre VL-ECG unterscheidet sich in Potentialform und Potentialverlauf vom laminären PT-ECG in gleicher Elektrodenposition. Analysiert man das intracorticale VL-ECG zu einer Zeit, in der sämtliche synaptisch gehemmten Zellen durch IPSPs maximal hyperpolarisiert sind, so ergeben sich deutliche Verschiedenheiten vom PT-ECG. Es gibt im VL-ECG keinen prominenten Potentialgipfel, der einer bestimmten Zellschicht zugeordnet werden kann, Abb. 6 A. Der intralaminäre Potentialverlauf besitzt mehrere negative und positive Gipfel. Damit ist eine ähnliche dipolartige Potentialverteilung wie beim PT-ECG, Oberfläche bis 1,0 mm Negativität und 1,0 bis 2,0 mm Positivität, nicht gegeben. Die den intrazellulären IPSP's simultane Phase des epicorticalen VL-ECGs ist positiv oder negativ-positiv und damit der entsprechenden des PT-ECG entgegengesetzt.

Die Unterschiede zwischen VL-ECG und PT-ECG erklären Befunde von intrazellulären Ableitungen aus PT-Zellen und nicht identifizierten Zellen. Nach VL-Reiz wurden IPSPs in allen abgeleiteten Zellen, die sich über alle corticalen Schichten verteilten, gefunden. Dementsprechend entsteht durch IPSP-Feldpotentiale extrazelluläre Positivität oberflächennah, in der Mitte sowie tief im Cortex.

Neben IPSPs treten gleichzeitig sekundäre EPSPs als Effekt der VL-Reizung auf (Nacimiento et al., 1964; Li, 1963). Obwohl diese EPSPs bei starkem VL-Reiz intrazellulär nicht zu erkennen sind, spricht für ihr

ständiges Vorhandensein die Tatsache, daß sie bei Reduktion der inhibitorischen Hyperpolarisation trotz einer Verschiebung des Ruhemembranpotentials von -78 mV auf -68 mV deutliche Depolarisationen bewirken, Abb. 7 B. Die bei sekundären EPSPs aktivierten Synapsen befinden sich somafern an den Dendriten der Zellen (Klee u. Offenloch, 1964). Es kann deshalb über die Lage dieser excitatorischen Synapsen, ob in gleicher Tiefe wie das Zellsoma an laminär orientierten Dendriten oder tiefer bzw. oberflächennäher,keine Aussage gemacht werden. Da EPSPs durch einen gleichartigen Vorgang entstehen wie IPSPs - durch die Leitfähigkeitsänderung eines Membranbezirkes für bestimmte Ionen entsteht ein transmembranaler, das EPSP erzeugender Strom (Eccles, 1964) - kann angenommen werden, daß bei excitatorischer synaptischer Aktion ebenfalls extrazelluläre, in diesem Fall negative Potentiale entstehen. Die Verteilung einer solchen durch sekundäre VL-EPSPs bewirkten extrazellulären Negativität ist wegen der ungenauen Lokalisation der dabei aktiven Synapsen unbekannt.

Negative Gipfel in der intracorticalen Potentialverteilung des VL-ECGs können sowohl durch massive excitatorische Aktion als auch als passive Feldsenke zu einer aktiven Potentialquelle (IPSPs) entstehen. Desgleichen können positive Gipfel durch konzentrierte, inhibitorische, synaptische Aktivität bewirkt werden oder als passive Potentialquelle zu einer aktiven Senke (EPSPs) dienen. Mangels genauer Kenntnis, wo an welchen und wievielen Zellen welche synaptischen Aktionen stattfinden, kann der Potentialverlauf im epicorticalen ECG nach VL-Reiz im Gegensatz zur SN-wave nach PT-Reiz nicht mittels einer Analyse laminärer ECG-Potentiale interpretiert werden. Die Deutung der epicorticalen negativ-positiven Potentialwelle nach VL-Reiz, die zeitgleich mit intrazellulären IPSPs registriert wird, bleibt offen.

Zur Interpretation des ECG

Die mit der Messung von IPSP-Feldpotentialen bewiesene Existenz extrazellulärer, durch synaptische Aktion entstandener Potentiale bekräftigt alle Theorien, die eine Enstehung corticaler Potentiale, ECG und EEG, resultierend aus synaptischer Aktivität an Neuronen annehmen. Da es möglich war, IPSP-Feldpotentiale von PT- und nicht identifizierten Zellen zu erhalten, ist dies als ein Hinweis dafür anzusehen, daß sich beide "Zellsorten" an der Genese von Hirnströmen und den daraus resultierenden Potentialen beteiligen. Dadurch wird einigen Autoren widersprochen, die vermuteten, daß ausschließlich Pyramidentraktzellen die Generatoren corticaler Potentiale seien.

Um zu einer Interpretation corticaler Potentiale zu gelangen,sind nicht nur experimentelle Untersuchungen angebracht, sondern es können auch theoretische Überlegungen, die mit Modellen corticaler Elemente arbeiten, nutzbringend angewendet werden (Humphrey, 1968; Gleason, 1971). So resultierte aus einer Berechnung extrazellulärer Potentiale, produziert von Modell-Pyramidenzellen, eine Deutung einer bestimmten Potentialwelle im ECG, welche durch die vorliegende experimentelle Untersuchung in vollem Umfang bestätigt werden konnte. Um auf einer vergleichbaren theoretischen Basis weitere ECG-Potentiale erklären zu können, ist es notwendig, folgendes von corticalen Zellen zu kennen: 1) den histologischen Typ der Zelle, z.B. Pyramidenzelltyp oder Stellatumzelltyp, 2) die Lage der Zellen innerhalb des Cortex mit der Angabe, in welcher Schicht sich das Zellsoma befindet und in welche Zellschichten sich die Dendriten erstrecken, 3) die Art der synaptischen Aktivierung, ob erregend oder hemmend und 4) der Bezirk der Zelle, an dem sich diese Synapsen befinden, ob am Soma oder an Dendriten.Die betreffenden Daten sind zur Zeit noch nicht vollständig verfügbar und beziehen sich, wenn vorhanden, zumeist auf Neurone oder Neuronensysteme, die bei experimenteller, zum Großteil unphysiologischer Reizung aktiviert werden.

Obwohl bisher schon einige Modelle der physiologischen Funktionen des Cortex, seiner verschiedenen Zellschichten und einzelner Zellen entwickelt worden sind (Colonnier, 1966; Szentagothai, 1969), reichen die ihnen zu Grunde gelegten Befunde nicht aus, um darauf basierend zu einer Interpretation des Spontan-ECGs zu gelangen. Eine solche ist anzustreben, denn sie könnte Anwendung in der Neurochirurgie finden, wo intra operationem abgeleitete ECGs, die zum Teil das weitere operative Vorgehen bestimmen, bisher weitgehend nach empirisch ermittelten Kriterien beurteilt werden.

VI. Zusammenfassung

Es wurde eine Methode zur simultanen Messung intra- und extrazellulärer Potentiale von einzelnen corticalen Neuronen entwickelt. Mit zwei extrazellulären Elektroden in einem bestimmten Abstand von einer intrazellulären Elektrode (50 und 150 µ) konnten Potentialgradienten aus der Umgebung eines Neurons während synaptischer Aktivität gemessen werden. Durch den Vergleich der extrazellulären Potentialgradienten bei intrazellulären IPSPs und während IPSPs, die durch intrazelluläre Hyperpolarisation oder Cl^-- Injektion bis zum Erreichen des Umkehrpotentials in der Amplitude reduziert worden waren, konnte das extrazelluläre Feldpotential von IPSPs einzelner Zellen bestimmt werden. Aus den einander ähnlichen Befunden von Pyramidentraktzellen und nicht zu identifizierenden Zellen konnte ersehen werden, daß an beiden Zellsorten vergleichbare synaptische Ströme entstehen, die extrazelluläre Potentiale verursachen.

Auf Grund von Befunden bei intrazellulären, extrazellulären und simultanen intra-extrazellulären Ableitungen konnte das ECG nach Pyramidentraktreizung als Resultat recurrenter Hemmung der Pyramidentraktzellen erklärt werden und das ECG nach Reizung spezifischer thalamischer Afferenzen als Resultat vielfältiger synaptischer Aktionen an Pyramidentraktzellen und nicht zu identifizierender Zellen. Alle gleichzeitig synaptisch aktivierten Zellen des Cortex sind an der Generation corticaler Potentiale -ECG und EEG- beteiligt.

Abbildungen

Abb. 1

A Mikrophotographie einer Glasmikroelektrode für intrazelluläre Ableitungen von corticalen Nervenzellen.

B Mikrophotographie einer Dreifachmikroelektrode zur simultanen intra-extrazellulären Ableitung von corticalen Nervenzellen. Die Elektrodenspitze ist gesondert dargestellt.

C Schematische Darstellung der Konstellation der Elektrodenspitzen einer Dreifachelektrode während intrazellulärer Ableitung von einer Pyramidenzelle. I: Elektrode zur intrazellulären Ableitung. A: Elektrode zur extrazellulären Ableitung in unmittelbarer Nähe der intrazellulär abgeleiteten Zelle. B: extrazelluläre Referenzelektrode für Elektrode A. Die Elektroden A und B befinden sich in gleicher Tiefe im Cortex.

Abb. 2

Blockschaltbild der Versuchsanordnung.
I, A und B: FET-Vorverstärker für die gleichnamigen Arme der Dreifachmikroelektrode. ECG: ECG-Verstärker. D_1: Differenzverstärker der Brückenschaltung zur intrazellulären Strominjektion bzw. Cl^--Elektrophorese. D_2: Differenzverstärker zur Bildung des Gradienten (A-B) aus den Ableitungen an Elektrode A und Elektrode B. S: Strompuls für intrazelluläre Strominjektion bzw. Cl^--Elektrophorese durch die Elektrode I mittels Brückenschaltung. CRO: Oszillograph zur Kontrolle der intrazellulären Ableitung, des Gradienten (A-B) und des ECG. Magnetband: Magnetspeicherband zur analogen Aufzeichnung der intrazellulären Ableitung, des Gradienten (A-B) und des ECG.

Abb. 3
Feldpotentiale von PT- und VL-IPSPs einer PT-Zelle (antidrome Latenz der Zelle: 3,6 msec; Lage der Zelle: 1,3 mm tief im Cortex). Amplitudenreduktion des IPSPs durch intrazelluläre, hyperpolarisierende Strominjektion. PT-Reiz: IPSPs werden durch PT-Reiz ausgelöst. VL-Reiz: IPSPs werden durch VL-Reiz ausgelöst. Alle dargestellten Potentiale sind Mittelwerte aus 120 Reizfolgen. ECG: Elektrocorticogramm. intrazell.: intrazelluläres, originales IPSP. intrazell. hyperpol.: intrazelluläres IPSP, durch hyperpolarisierende Strominjektion in der Amplitude reduziert. ΔV_e(A-B): Gradient (A-B) simultan mit originalem,intrazellulären IPSP. $\Delta V_e(A\text{-}B)_{hyperpol.}$: Gradient (A-B) simultan mit intrazellulärem IPSP, welches durch hyperpolarisierende Strominjektion in seiner Amplitude reduziert wurde. ΔV_e(A-B)-Differenz: Gradient (A-B) bei original IPSP minus Gradient (A-B) bei reduziertem IPSP. Dreiecke, auf der Spitze stehend: Beginn des hyperpolarisierenden Strompulses (der applizierte Rechteckstrompuls ist nicht gesondert dargestellt). Pfeile: tertiäres EPSP (siehe Text).

Abb. 4
Das Feldpotential eines VL-IPSPs einer nicht identifizierten Zelle. IPSP-Amplitudenreduktion durch intrazelluläre, elektrophoretische Cl^--Injektion. Die dargestellten Potentiale sind Mittelwerte aus 80 Reizfolgen. intrazell.: intrazelluläres, originales IPSP. intrazell.Cl^-: intrazelluläres IPSP, durch Cl^--Injektion in der Amplitude reduziert. ΔV_e(A-B):Gradient (A-B) simultan mit originalem IPSP. $\Delta V_e(A\text{-}B)_{Cl^-}$:Gradient (A-B) simultan mit dem amplitudenreduziertem, intrazellulärem IPSP. ΔV_e(A-B)-Differenz: Gradient (A-B) bei originalem IPSP minus Gradient (A-B) bei amplitudenreduziertem IPSP.

Abb. 5
Das ECG und intrazelluläre IPSPs nach PT-Reizung mit Dreifach-Reizen 1/sec.
A links: intracorticale ECG-Potentiale aus verschiedenen Tiefen des Cortex. rechts: die Amplituden der links dargestellten ECG-Potentiale 16 msec nach dem Reiz.
B Die Beziehungen zwischen SN-wave im ECG und intrazellulären IPSPs in einer Pyramidentraktzelle (antidrome Latenz: 0,7 msec; Lage: 1,48 mm tief im Cortex). Mehrere Reizfolgen sind überlagert.

Abb. 6
Das ECG und intrazelluläre IPSPs nach VL-Reizung 1/sec.
A links: intracorticale ECG-Potentiale aus verschiedenen Tiefen des Cortex. rechts: die Amplituden der links dargestellten ECG-Potentiale 16 msec und 23 msec nach dem Reiz.
B Intrazelluläre synaptische Reaktionen von nicht identifizierten Zellen in verschiedenen Schichten des Cortex. Im ECG erscheint eine negativ-positive Potentialewelle simultan mit intrazellulären IPSPs.

Abb. 7
Intrazelluläre postsynaptische Potentiale nach VL-Reiz in einer nicht identifizierten Zelle und einer Pyramidentraktzelle.
A Nicht identifizierte Zelle. Reizstromstärke 2 nA: einem primären EPSP folgt eine sekundäres EPSP , siehe Pfeil. In einer der beiden überlagerten Reizfolgen wird durch das primäre EPSP ein Aktionspotential ausgelöst. Reizstromstärke 7 nA: Bei größerer Reizstromstärke folgt dem primären EPSP sofort das IPSP. Fast regelmäßig löst das primäre EPSP ein Aktionspotential aus.
B Pyramidentraktzelle (die gleiche wie in Abb. 5 B). Kontrolle: Die Zellantwort auf VL-Reiz besteht aus primären EPSP und folgendem IPSP,das Membranruhepotential ist -78 mV. NH_4 2,5 mM/kg:Nach Applikation von NH_4-acetat 2,5 mM/kg i.v. ist die inhibitorische

Hyperpolarisation des IPSPs sehr stark reduziert; dem primären EPSP folgt ein sekundäres, siehe Pfeil; das Membranruhepotential ist -70 mV. 30 min. danach: Nach Ende der NH_4-acetat-Infusion restituiert sich die Zellantwort. Sie besteht wieder aus primärem EPSP und folgendem, stark hyperpolarisierendem IPSP, das Membranruhepotential ist -80 mV.

Abb. 8
Schematische Darstellung von extrazellulären Potentialfeldern, die durch Ströme gleicher Größe (2 nA) unter verschiedenen Bedingungen erzeugt werden.
Pfeile markieren den Stromfluß über die Membran. Kleine Zahlen an den Feldpotentiallinien. ermöglichen einen Vergleich der Potentialfelder. Sie geben das extrazelluläre Potential in µV an.

A Durch Stromfluß über die Membran eines sphärischen Zellsomas (Durchmesser 30 µ) entsteht eine gleichmäßige, radiale, extrazelluläre Potentialverteilung mit konzentrischen Isopotentiallinien. Die Abhängigkeit der Potentialamplituden von der Entfernung vom Somamittelpunkt sind graphisch dargestellt (Stromstärke 2nA).

B Durch Stromfluß über die Membran eines Neurons mit Dendriten (hier eine Pyramidenzelle) entsteht eine extrazelluläre Potentialverteilung, die von der Lage der Membranfläche, über die der Strom fließt, abhängt. Bei Stromapplikation in das Soma der Zelle fließt ein Großteil des Stromes in die Dendriten und über deren Membranfläche in die extrazelluläre Umgebung des Neurons. Die entstehenden extrazellulären Potentiale sind von wesentlich kleinerer Amplitude als bei einer radialen Potentialverteilung.

C Extrazelluläre Potentialverteilung bei Stromfluß von 2 nA über einen Teil der Somamembran eines Neurons mit Dendriten. Die entstehenden extrazellulären Potentiale in Somanähe sind größer als in A oder B, da der Stromgenerator sehr nah ist.

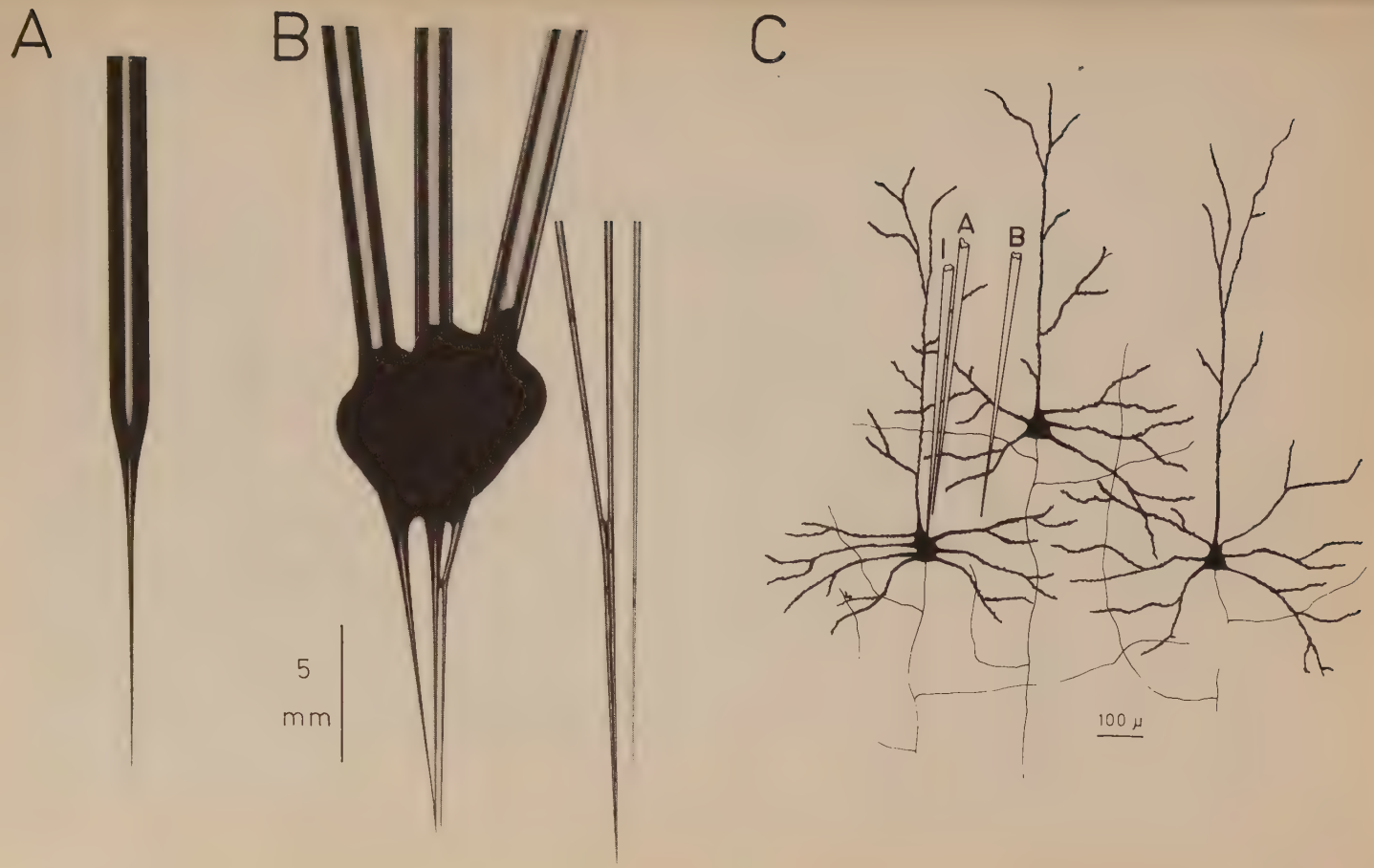

Abb. 1

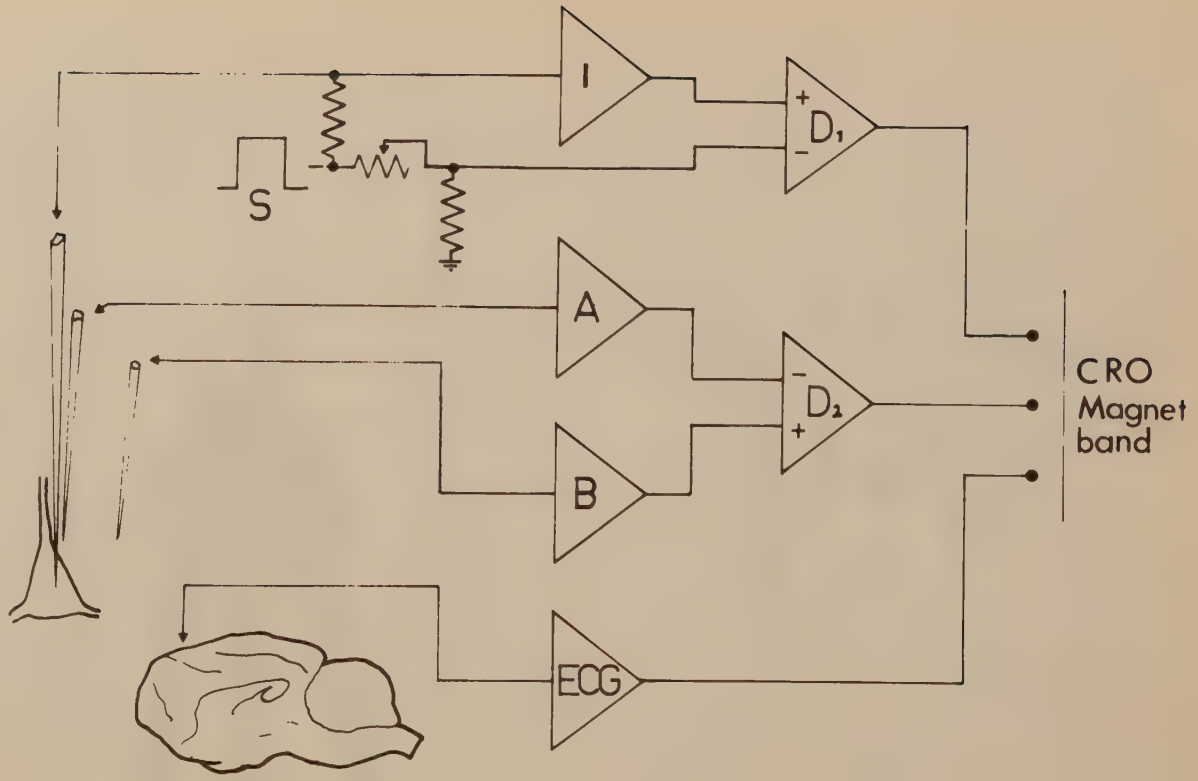

Abb. 2

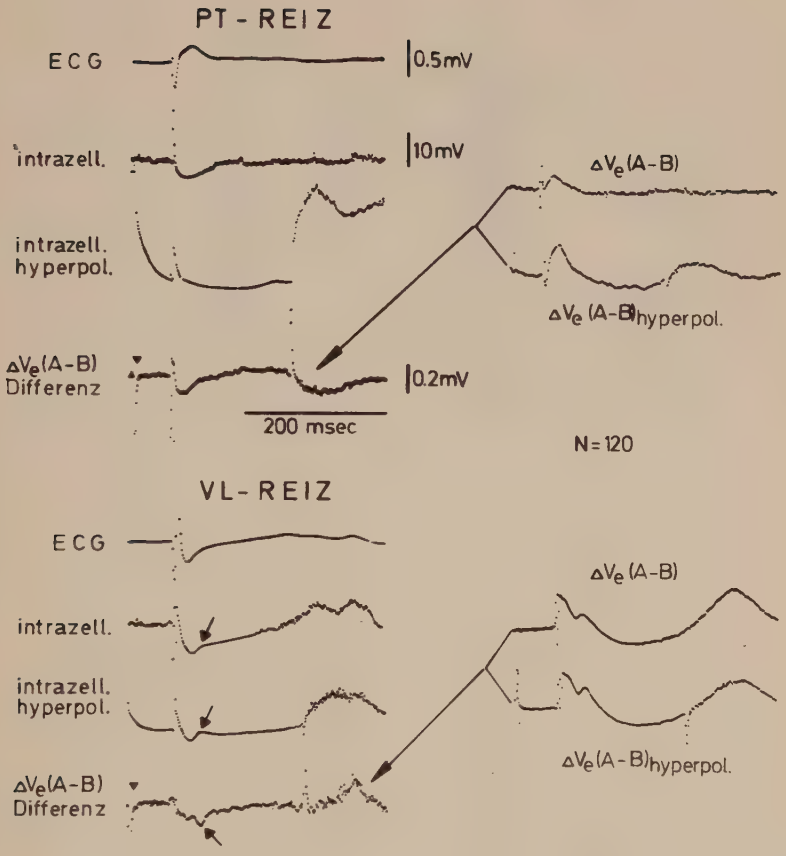
PT - REIZ
ECG
0.5mV
intrazell.
10mV
intrazell.
hyperpol.
ΔVe(A-B)
Differenz
0.2mV
200 msec
ΔVe(A-B)
ΔVe(A-B)hyperpol.
N=120
VL - REIZ
ECG
intrazell.
intrazell.
hyperpol.
ΔVe(A-B)
Differenz
ΔVe(A-B)
ΔVe(A-B)hyperpol.

Abb. 3

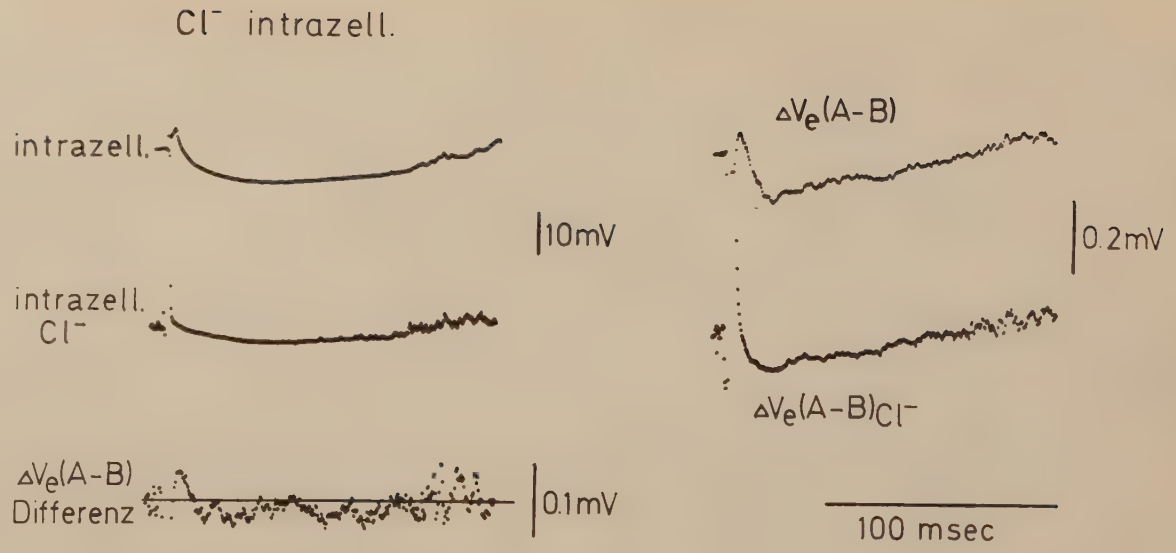
Cl⁻ intrazell.
intrazell.
10mV
intrazell.
Cl⁻
ΔVe(A-B)
Differenz
0.1mV
ΔVe(A-B)
0.2mV
ΔVe(A-B)Cl⁻
100 msec

Abb. 4

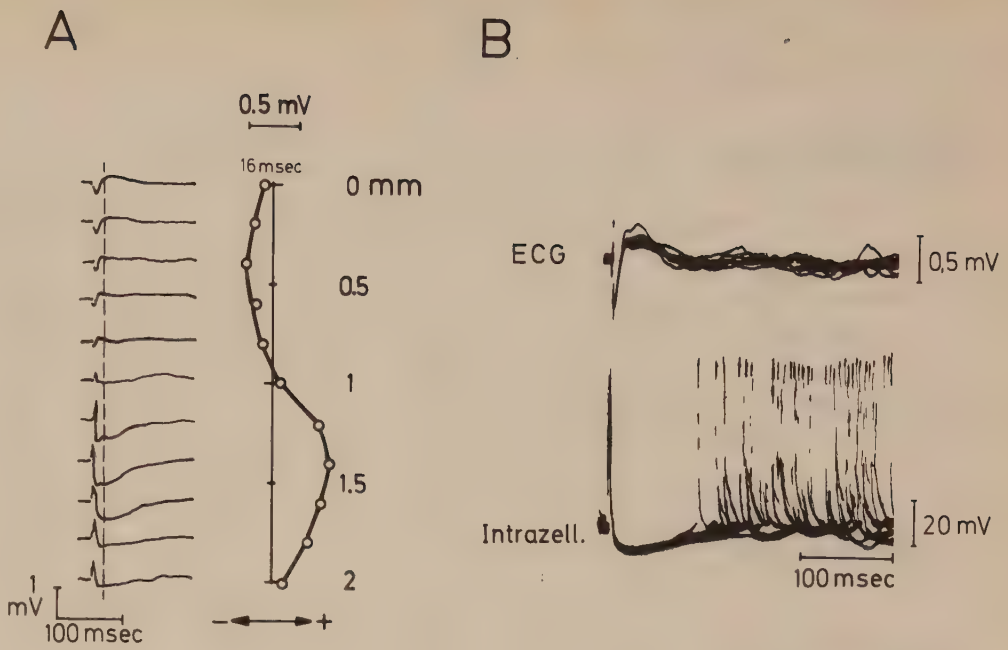
A
0.5 mV
16 msec
0 mm
0.5
1
1.5
2
1 mV
100 msec
+
B
ECG
0,5 mV
Intrazell.
20 mV
100 msec

Abb. 5

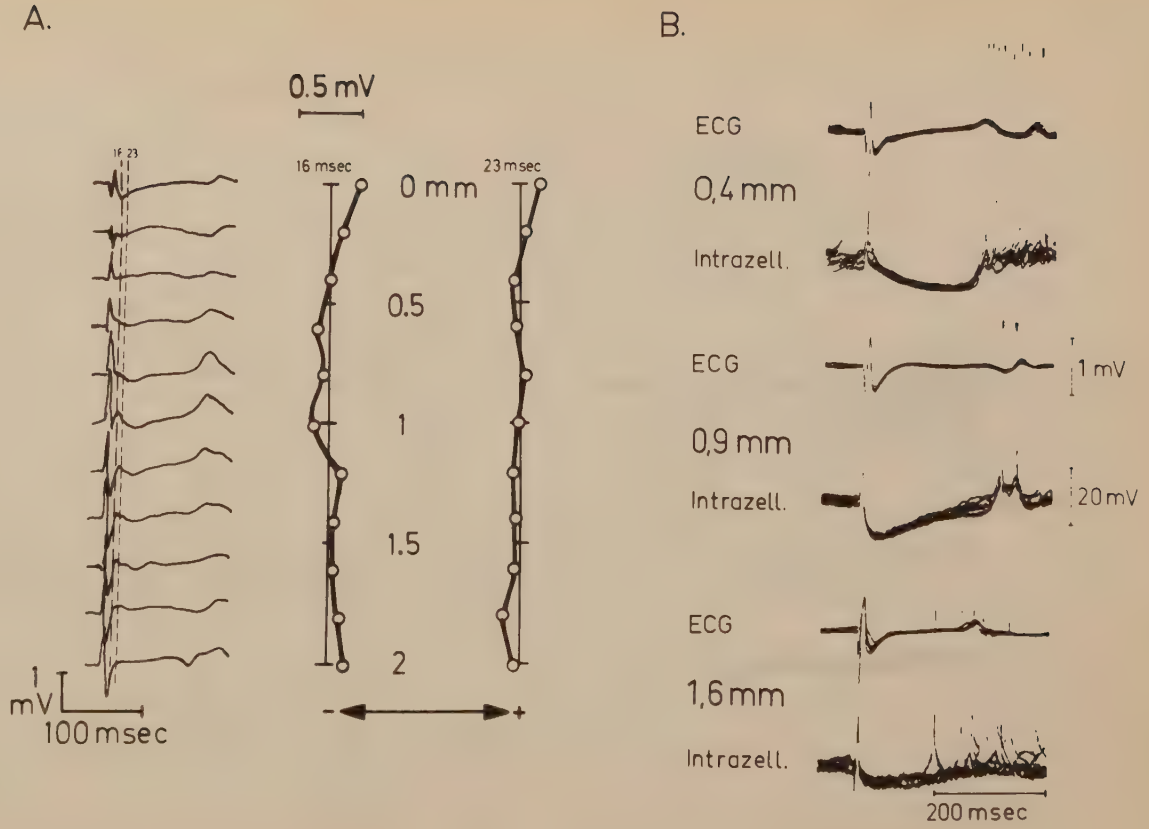
A.
0.5 mV
16 msec
23 msec
0 mm
0.5
1
1.5
2
1 mV
100 msec
B.
ECG
0,4 mm
Intrazell.
ECG
1 mV
0,9 mm
Intrazell.
20 mV
ECG
1,6 mm
Intrazell.
200 msec

Abb. 6

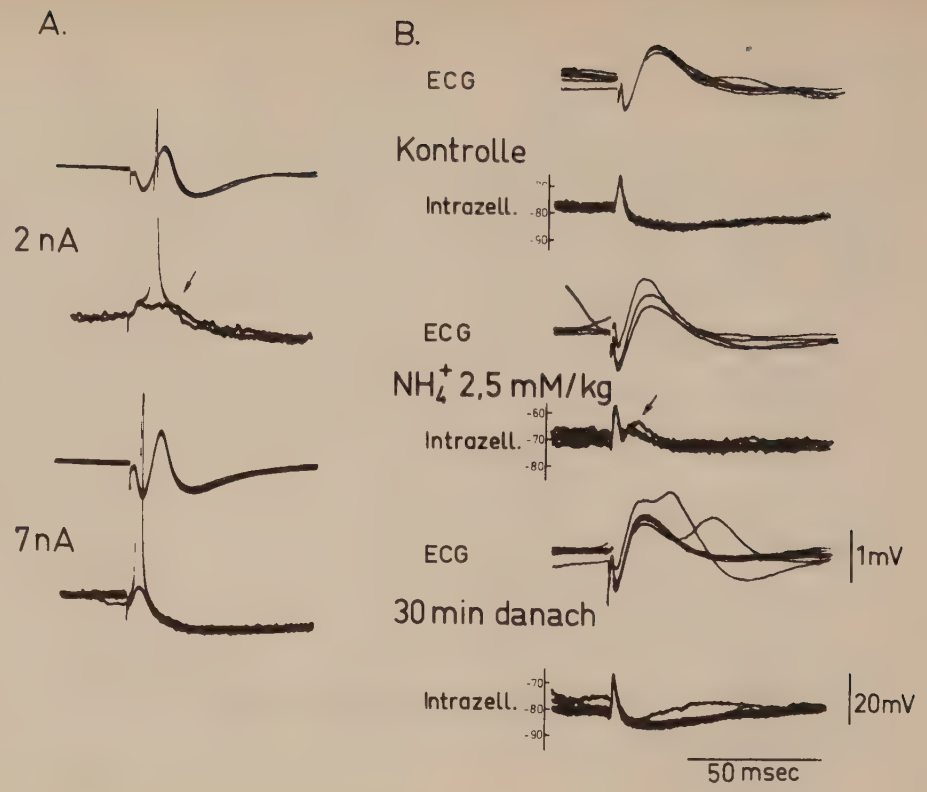
A.
2 nA
7 nA
B.
ECG
Kontrolle
Intrazell.
-70
-80
-90
ECG
NH_4^+ 2,5 mM/kg
-60
-70
-80
Intrazell.
ECG
1mV
30 min danach
-70
-80
-90
Intrazell.
20mV
50 msec

Abb. 7

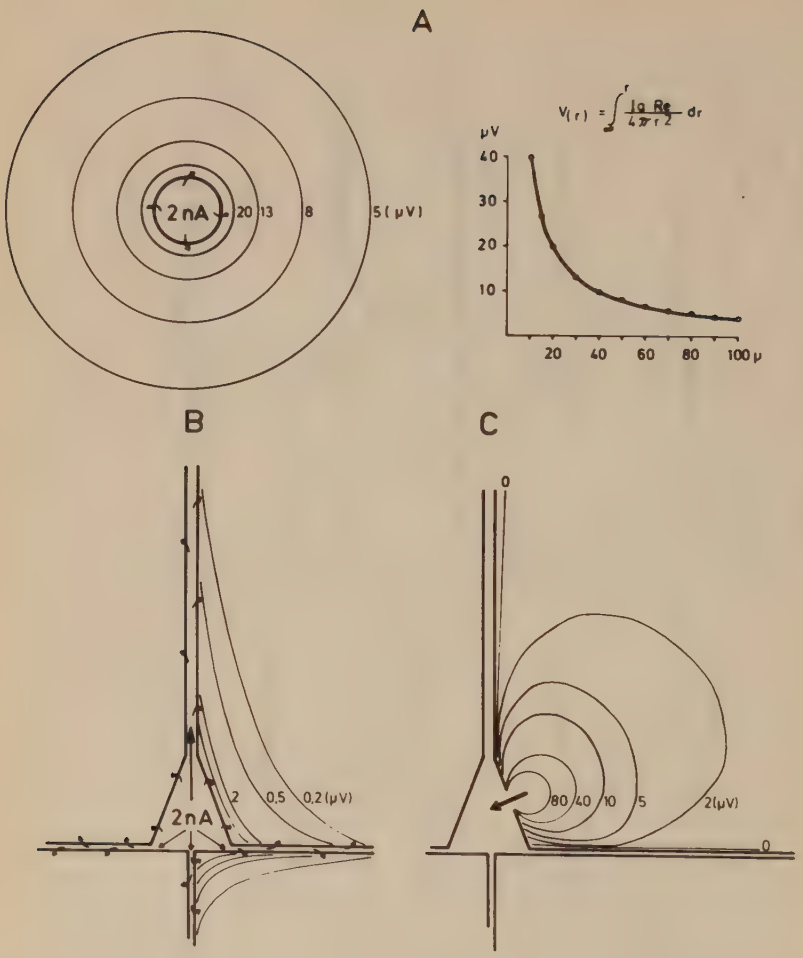
A
2nA
20
13
8
5 (μV)
$V_{(r)} = \int_{\infty}^{r} \frac{Ig\ Re}{4\pi r^2} dr$
μV
40
30
20
10
20
40
60
80
100 μ
B
2nA
2
0,5
0,2 (μV)
C
0
80
40
10
5
2(μV)
0

Abb. 8

Literaturverzeichnis:

Andersen, P., Eccles, J.C. und Loyning, Y.: Location of postsynaptic inhibitory synapses on hippocampal pyramids. J. Neurophysiol. 24, 592 (1964)

Araki, T., Otani, T.: Responses of single motoneurons to direct stimulation in toad's spinal cord. J. Neurophysiol., 47, 67 (1955)

Berger, H.: Über das Elektroencephalogramm des Menschen. Arch. Psych. Nervenkr., 87, 527 (1929)

Caspers, H.: Die Entstehungsmechanismen des EEG. In "Klinische Elektroencephalographie", Herausgeg. von R. Janzen, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, S.4-26, (1961)

Colonnier, M.: The structural design of the Neocortex. In Eccles J.C. (Ed.), Brain and Conscious Experience, Springer, New York, (1966)

Creutzfeldt, O.D., Fuster, J.M., Lux, H.D., Naciemiento, A.: Experimenteller Nachweis zwischen EEG-Wellen und Aktivität corticaler Nervenzellen. Naturwissenschaften 51, 166 (1964)

Creutzfeldt, O.D., Watanabe, S., Lux, H.D.: Relations between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. I. Evoked responses after thalamic and epicortical stimulation. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 30, 1 (1966)

Eccles, J.C.: Interpretation of action potentials evoked in the cerebral cortex. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 3, 449 (1951)

Eccles, J.C.: The Physiology of Synapses. Springer, Berlin (1964)

Freygang, W.H., Landau, W.M.: Some relations between resistivity and electrical activity in the cerebral cortex of the cat. J. Cell. Comp. Physiol. 45,377 (1955)

Gleason, C.A.: The effects of applied direct current fields on electrical activity in cat cortex. Thesis, Stanford University, California (1971)

Humphrey, D.R.: Re-analysis of the antidromic cortical response. II. On the contribution of cell discharge and PSPs to the evoked Potentials. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 25, 421 (1968)

Jasper, H.H., Stefanis, G.: Intracellular oscillatory rhythms in pyramidal tract neurons in the cat. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 18, 541 (1965)

Jung, R.: Neurophysiologische Untersuchungsmethoden. In Handbuch der Inneren Medizin, Band V/1, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, S. 1206 (1953)

Kandel, E.R., Spencer, W.A.: Excitation and inhibition of single pyramidal cells during hippocampal seizure. Exp. Neurol. 4, 162 (1961)

Klee, M.R., Offenloch, K.: Postsynaptic potentials and spike patterns during augmenting responses in cat's motor cortex. Science 143, 488 (1964)

Kubota, K., Sakata, H., Takahashi, K., Uno, M.: Location of recurrent inhibitory synapse on cat pyramidal tract cell. Proc. Jap. Acad. 41, 195 (1965)

Kugler, J.: Electroencephalographie in Klinik und Praxis. Thieme, Stuttgart (1965)

Lettvin, J.Y., Howland, B., Gesteland, R.C.: Footnotes on a headstage. Ire Transactions on Medical Electronics 10, 26 (1958)

Li, C.-L.: Cortical intracellular synaptic potentials in response to thalamic stimulation. J. Cell. Comp. Physiol. 61, 1 (1962)

Lux, H.D.: Eigenschaften eines Neuron-Modells mit Dendriten begrenzter Länge. Pflügers Archiv ges. Physiol. 297, 283 (1967)

Lux, H.D.: Ammonium and chloride extrusion: Hyperpolarizing synaptic inhibition in spinal motoneurons. Science 173, 555 (1971)

Lux, H.D., Klee, M.R.: Intrazelluläre Untersuchungen über den Einfluß hemmender Potentiale im motorischen Cortex. I. Die Wirkung elektrischer Reizung unspezifischer Thalamuskerne. Arch. Psych. Nervenkr. 203, 648 (1962)

Lux, H.D., Pollen, D.A.: Electrical constants of neurons in the motor cortex of the cat. J. Neurophysiol. 29, 207 (1966)

Lux, H.D., Loracher, C., Neher, E.: The action of Ammonium on Postsynaptic Inhibition of cat spinal motoneurons. Exp. Brain Res. 11, 431 (1970)

Nacimiento, A.C., Lux, H.D., Creutzfeldt, O.D.: Postsynaptische Potentiale von Nervenzellen des motorischen Cortex nach elektrischer Reizung spezifischer und unspezifischer Thalamuskerne. Pflügers Arch. Ges. Physiol. 281, 152 (1964)

Nelson, P.G., Lux, H.D.: Some electrical measurements of motoneuron parameters. Biophys. J. 10, 55 (1970)

Phillips, C.G.: Intracellular records from Betz cells in the cat. Quart. J. exp. Physiol. 41, 58 (1956)

Phillips, C.G.: Actions of antidromic pyramidal volleys on single Betz cells in the cat. Quart. J. exp. Physiol. 44, 1 (1959)

Pollen, D.A.: Intracellular studies of cortical neurons during thalamic induced wave and spike. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 17, 398 (1964)

Pollen, D.A., Ajmone-Marsan, C.: Cortical inhibitory postsynaptic potentials and strychninization. J. Neurophysiol. 28, 342 (1965)

Pollen, D.A., Lux. H.D.: Conductance changes during inhibitory postsynaptic potentials in normal and strychninized neurons. J. Neurophysiol. 29, 369 (1966)

Purpura, D.P.: Nature of electrocortical potentials and synaptic organisation in cerebral and cerebellar cortex. Int. Rev. Neurobiol. 1, 47 (1959)

Purpura, D.P., Shofer, R.J., Musgrave, F.S.: Cortical intracellular potentials during augmenting and recruiting responses. II. Patterns of synaptic activities in pyramidal and non-pyramidal tract neurons. J. Neurophysiol. 27, 133 (1964)

Raabe, W., Lux, H.D.: Studies on extracellular potentials generated by synaptic activity on single cat motor cortex neurons. In: H. Petsche und M.A.B. Brazier (Eds.), Mechanisms of Synchronization in Epileptic Seizures, Springer, Wien (1971) im Druck

Rall, W.: Branching dendritic trees and motoneuron membrane resistivity. Exp. Neurol. 1, 497 (1959)

Rall, W.: Electrophysiology of a dendritic neuron model. Biophys. J. 2, 146 (1962)

Rall, W., Shepherd, G.M.: Theoretical reconstruction of field potentials and dendrodendritic synaptic interactions in olfactory bulb. J. Neurophysiol. 31, 884 (1968)

Ramon-Moliner, H.: The histology of the postcruciate gyrus in the cat. I. Quantitative studies J. Comp. Neurol. 117, 43 (1961)

Reinoso-Suarez, F.: Topographischer Hirnatlas der Katze. Fa. Merck, Darmstadt (1961)

Sasaki, K., Prelevic, S.: Antidromic invasion of impulses and recurrent collateral inhibition in pyramidal tract neurons. Brain Res. 17, 255 (1970)

Stefanis, C., Jasper, H.H.: Intracellular microelectrode studies of antidromic responses in cortical pyramidal tract neurons. J. Neurophysiol. 27, 828 (1964)

Szentágothai, J.: Architecture of the Cerebral Cortex. In Jasper,H.H., Ward, A.A., and Pope, A. (Eds.), Basic Mechanisms of the Epilepsies, Boston, Little Brown (1969)

Takahashi, K.: Slow and fast groups of pyramidal tract cells and their respective membrane properties. J. Neurophysiol. 28, 908 (1965)

Tasaki,I., Polley, E.H., Orrego, F.: Action potentials from individual elements in cat geniculate and striate cortex. J. Neurophysiol. 17, 454 (1954)

Tönnies, J.F.: Die Ableitung bioelektrischer Effekte vom uneröffneten Schädel. Physikalische Abhandlung des Problems. J. Psychol. (Leipzig) 45, 154 (1934)

Lebenslauf

Am 11.11.1944 wurde ich als Sohn des Hauptmanns Gottfried Raabe und seiner Frau Anneliese in Göttingen geboren. In Osterode am Harz wuchs ich auf und besuchte dort die Schulen. Die Reifeprüfung bestand ich am 20.2.1964 am Gymnasium Osterode am Harz.

Von 1964 bis 1969 studierte ich insgesamt 11 Semester Medizin in Frankfurt, Innsbruck und München. Die ärztliche Prüfung legte ich am 17.12.1969 an der Universität München ab. Zur Durchführung meiner Doktorarbeit arbeitete ich mit einer kurzen Unterbrechung von 1968 bis 1971 am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München. Zur Zeit bin ich als Research Fellow am St. Paul-Ramsey Hospital in St. Paul, Minn., USA tätig.